

537,685

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Juni 2004 (17.06.2004)

PCT

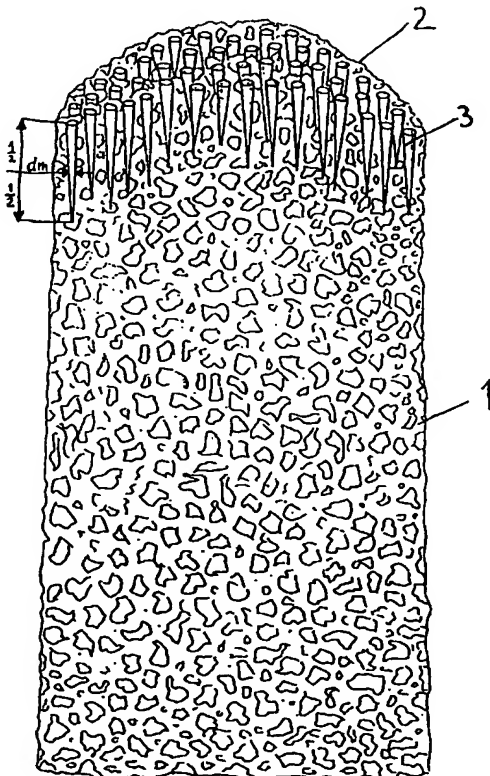
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/050135 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 31/14, 27/56
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT2003/000362
- (22) Internationales Anmeldedatum:
5. Dezember 2003 (05.12.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
A 1825/2002 5. Dezember 2002 (05.12.2002) AT
- (71) Anmelder und
(72) Erfinder: WINKLER, Heinz [AT/AT]; Oberlaaerstrasse
314, A-1232 Wien (AT).
- (74) Anwälte: WILDHACK, Helmut usw.; WILD-
HACK-JELLINEK, Landstrasser Hauptstrasse 50, A-1030
Wien (AT).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT
(Gebrauchsmuster), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (Gebrauchsmuster),
CZ, DE (Gebrauchsmuster), DE, DK (Gebrauchsmuster),
DK, DM, DZ, EC, EE (Gebrauchsmuster), EE, EG, ES, FI
(Gebrauchsmuster), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK (Gebrauchsmuster), SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: IMPLANT CONTAINING CULTURED CARTILAGE CELLS AND METHOD FOR PRODUCING THIS IMPLANT

(54) Bezeichnung: GEZÜCHTETE KNORPELZELLEN BEINHALTENDES IMPLANTAT, UND VERFAHREN ZUR
HERSTELLUNG



(57) Abstract: In order to regenerate joint defects in the human or animal body, the invention provides an implant that is placed in the joint area. Said implant is comprised of a supporting body and, in fact, is particularly comprised of a spongy bone of human or animal origin, has infiltrating channels and, in one partial area, is impregnated (cartilage) cell suspension. This suspension penetrates into the cavities of the supporting body, the number of which preferably being increased by removing fats, cells, connective tissues, vessels or the like and into which cartilage cells settle whereupon forming a new cartilage tissue.

(57) Zusammenfassung: Zur Regeneration von Gelenksdefekten im menschlichen oder tierischen Körper schlägt die Erfindung ein im Gelenkbereich angeordnetes Implantat vor, das aus einem Trägerkörper, und zwar insbesondere aus einem spongiösen Knochen menschlicher oder tierischer Herkunft, besteht, welche Infiltrierkanäle aufweist und in einem Teilbereich mit einer (Knorpel-)Zellsuspension getränkt ist. Diese dringt in die, vorzugsweise zusätzlich durch Entfernen von Fetten, Zellen, Bindegewebe, Gefäßen od.dgl. vermehrten Hohlräume des Trägerkörpers ein, in welchen sich Knorpelzellen ansiedeln, und in der Folge ein neues Knorpelgewebe bilden.

WO 2004/050135 A1



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Gezüchtete Knorpelzellen beinhaltendes Implantat, Verfahren zur Herstellung desselben und Anwendung eines solchen Implantates

5 Die Erfindung betrifft ein neues Implantat bzw. derartigen Implantatkörper für die Regeneration von Gelenksdefekten im menschlichen oder tierischen Körper, welches bzw. welcher mit einem Trägerkörper (1) aus einem körperverträglichen, Poren-, Zell- bzw. Schwammstruktur aufweisenden Material, insbesondere aus einem spongiösen Knochen menschlicher oder tierischer Herkunft, gebildet ist und zumindest teilweise mit einer
10 Suspension von Gewebezellen tränkbar bzw. getränkt ist, ein Verfahren zur Herstellung des neuen Implantates sowie dessen Verwendung für den oben genannten Zweck.

Es ist bekannt, Knorpelgewebe zur Regeneration von Gelenksdefekten aus autologen Zellen zu züchten. Diese können durch Biopsie aus gesunden Knorpelabschnitten entnommen, aber auch aus mesenchymalen Stammzellen, beispielsweise aus dem
15 Knochenmark, differenziert werden. Die Züchtung erfolgt in der Regel in einem flüssigen Nährmedium. Die Implantation wird üblicherweise in Form der Zuführung einer Zellsuspension durchgeführt, was beträchtliche technische Probleme, aber auch einen Verlust von Knorpelzellen und eine Verschlechterung des Ergebnisses mit sich bringt.

Die vorliegende Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, ein Implantat zu schaffen, welches einem natürlichen Gewebe möglichst ähnliche mechanische Eigenschaften aufweist und eine gute Verbindung mit dem umliegenden Gewebe, insbesondere dem subchondralen, also unter dem Knorpel gelegenen Knochen, sicherstellt.
20

Zur Lösung dieser Aufgabe schlägt die Erfindung den Einsatz eines Trägerkörpers aus einem körperverträglichen, poren- oder schwammartigen Struktur aufweisenden
25 Material, insbesondere aus einem spongiösen Knochen menschlicher oder tierischer Herkunft, vor, der zumindest teilweise mit einer Knorpelzellen-Suspension getränkt ist.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein neuartiges Implantat bzw. Transplantat bzw. ein neuer Implantat- bzw. Transplantatkörper der eingangs genannten Art, welcher dadurch gekennzeichnet ist, dass es bzw. er mit einem Trägerkörper mit einem zumindest von einem
30 Teilbereich seiner Oberfläche (2) ausgehenden, innerhalb desselben endenden Kanälen (3) für die Infiltration der jeweils für die Regeneration vorgesehenen Gewebs-Zellsuspension versehen ist.

Gemäß Anspruch 2 ist eine Tränkung des Trägerkörpers mit Knorpelgewebe besonders bevorzugt.

35 Ein derartiger Trägerkörper hat den Vorteil, dass er leicht zu beschaffen ist und eine dreidimensionale Struktur aufweist, die ideale morphologische Bedingungen für eine Ansiedlung von Zellen bietet. Mit Hilfe eines derartig präparierten Trägerkörpers kann das Im- bzw. Transplantat exakt an den Ort der zu behandelnden Defekte im Gelenksbereich

implantiert werden und auch sicher gegen Lageveränderungen bzw. Zellverluste fixiert werden.

Um eine optimale Tränkung des Trägerkörpers mit der Zellen-Suspension sicherzustellen, ist eben jener Bereich, von dem aus die defekt-heilende Wirkung ausgehen soll, also ein entsprechender Teilbereich der Oberfläche des Trägerkörpers mit von dort ausgehenden Kanälen für die Infiltration der Zellsuspension versehen.

An dieser Stelle soll nun kurz auf den Stand der Technik auf diesem Gebiet der Implantate bzw. Transplantate eingegangen werden:

So ist aus der DE 40 40 872 A1 ein im Dentalbereich implantierbarer Gewebeträger bekannt, wobei zur Regeneration des Desmodont auf demselben künstlich vermehrte bindegewebsartige Zellen aufgebracht sind, die Desmodont-Charakter haben. Als Gewebeträger kommt dort ein enossales Implantat, ein flächiger, insbesondere membranartiger Träger, Knochen oder ein Knochenersatzmaterial oder eine Kombination solcher Materialien zum Einsatz. Die aufgebrachten Zellen stammen aus patienteneigenem Gewebe, Spendergewebe oder einer eigens gezüchteten Zelllinie, wobei es sich um Desmodontalzellen oder Zellen handeln kann, welche sich nach Implantation des Gewebeträgers zu Gewebe mit Desmodont-Charakter differenzieren.

Über Probleme der Einbringung der entsprechenden Zellsuspension, welche jedoch, wie bekannt ist, in der Praxis immer wieder auftreten, wird dort nicht berichtet und somit auch nicht über eventuelle Ansätze zur Lösung solcher Probleme.

Im wesentlichen gilt dies auch für das Verfahren zur Präparierung von zur Verpflanzung geeigneten Knochen gemäß der DE 961 654 A, wobei dort die Tränkung des Knochengewebes mit Zellen nicht im Vordergrund steht, sondern vielmehr die Präparierung von Knochenmaterial unter Entfernung der Weichgewebe desselben innen und außen, der Fettsubstanzen und des Blutfarbstoffes, wobei so vorgegangen wird, dass die Knochen mit Eiweißentfernungsmitteln, wie z.B. mindestens 10%iger H₂O₂-Lösung oder Trypsinlösung behandelt werden.

Die DE 41 21 043 A1 betrifft ein Knochenersatzmaterial, das in einer porösen Matrix ein oder mehrere Polypeptid(e) mit der biologischen Wirkung von Fibroblasten-Wachstumsfaktoren enthält. Das dort beschriebene Einheilungsverhalten entspricht dem von autologem Knochentransplantat.

Die oben angeführten Probleme mit der gleichartigen Einbringung von Zellmaterial in des Knochenersatzmaterial und Wege zur Lösung derselben sind dort ebenfalls nicht angesprochen.

Schließlich betrifft die US 4,553,272 ein Reparaturmaterial für menschliches Gewebe auf Implantat-Basis, wobei eine porenartige bzw. zelluläre, innere Struktur dieses Materials vorgeschlagen wird, wo von der Oberfläche her die Größe der Poren bzw. Zellen her zunimmt. Auch diese US-A schlägt keine der vorliegenden Erfindung nahekommende

Lösung für die Problematik der Tränkung eines zelligen, porösen oder schwammartigen Materials vor.

Die in die neuen Implantate eingetieften Infiltrier-Kanäle haben bevorzugter Weise einen Durchmesser von etwa 300 bis 500 μm , wie dem Anspruch 3 zu entnehmen ist.
5 Sie können auf einfache Weise mechanisch mittels Bohren oder Fräsen, mittels Laserstrahlen oder mittels Hochdruck-Wasserstrahlen hergestellt werden.

Vorteilhaft ist es, wenn der Trägerkörper lediglich in einem Teilbereich, nämlich dort, wo der Knorpel gebildet bzw. wiederhergestellt werden soll, mit der Zellen-, vorzugsweise Knorpelzellen-Suspension getränkt ist.

10 Wie dem Anspruch 3 zu entnehmen, ist die spitz-konusartige Form der Infiltrier-Kanäle im Implantat-Körper besonders bevorzugt. Durch diese Formgebung wird, wie gefunden wurde, erreicht, dass es beim Infiltrieren des Trägerkörpers mit der Knorpelgewebszellen-Suspension im oberflächennahen Bereich desselben zu einer
15 wesentlich intensiveren Imprägnierung des schwammartigen Knochenmaterials kommt, als im Bereich der verjüngten unteren Enden der Infiltrier-Kanäle. Infolge der konusartigen Ausbildung dieser Kanäle ist ein kontinuierlicher Übergang der Intensität der Tränkung mit der Suspension gewährleistet, und damit wird erreicht, dass im Bereich der Oberfläche wesentlich mehr Knorpelgewebe gebildet wird, als im Bereich der Kanal-Enden, dass also
20 ein abnehmender kontinuierlicher Gradient an Knorpelgewebs-Anteil im Implantat zu dessen Inneren hin eintritt und somit ein kontinuierlicher Übergang von "überwiegend Knorpelgewebe" zu "überwiegend Knochengewebe" erreicht wird, was den natürlichen Verhältnissen entspricht bzw. denselben besonders nahe kommt.

Die spitz-konusartige Ausbildung der Infiltrier-Kanäle hat weiters den Vorteil, dass bei der im Folgenden beschriebenen, weiters besonders bevorzugten Ausführungsform der
25 Erfindung, welche in einer gezielten und im Rahmen der Erfindung besonders vorteilhaften Teil-Demineralisierung des Knochengewebes besteht, das Knochenmaterial in Nähe der Oberfläche stärker demineralisiert wird als in der Tiefe, was ebenfalls dazu führt, dass im Oberflächen-Bereich des Implantat-Körpers ein stärkerer Abbau von Knochen-Hartmaterial erfolgt, als in der Tiefe der Infiltrierkanäle und somit der Trägerkörper im Bereich der
30 Oberfläche "knochenartiger" ist als in der Tiefe, wobei auch hierbei die "Knorpelartigkeit" kontinuierlich zum Trägerkörper-Inneren hin abnimmt und die Knochenähnlichkeit entsprechend zunimmt, was den realen Verhältnissen in Gelenken entspricht.

Dies gilt in gleichem Maße für die später noch beschriebenen Infiltration von Nährlösungen und. dgl.

35 Die Tiefe der Infiltrier-Kanäle erstreckt sich lediglich über einen Teil der Dicke bzw. Materialstärke des Trägerkörpers, siehe dazu Anspruch 4. Besonders dann, wenn sich die Infiltrierkanäle in Richtung zum Trägerkörper-Inneren verjüngen, ist der Vorteil gegeben,

dass eine Art gleitender Übergang von knorpeligen in knöcherne Anteile des Implantats sichergestellt ist.

5 Gemäß einer weiteren, aus dem Anspruch 5 hervorgehenden, bevorzugten Ausführungsform der Erfindung hat der Trägerkörper bzw. Implantatkörper Zylinder-Gestalt und die Infiltrier-Kanäle gehen bevorzugt von dessen Deck- bzw. Grundfläche bzw. von einer seiner Endflächen aus.

10 Gemäß Anspruch 6 ist vorgesehen, dass die die Infiltrier-Kanäle aufweisende Deck- oder Grundfläche des Implantat-Zylinders konvex ausgebildet ist. Dadurch ist eine einfache und optimale Verankerung desselben in entsprechender zylindrischen Ausnehmungen des Knochens möglich, und die jeweils den geometrischen Verhältnissen im zu regenerierenden Gelenk entsprechende konvexe Stirnseite entspricht so der Form des Gelenkes optimal und erlaubt auf diese Art ein rasches Einheilen. Es soll selbstverständlich darauf verwiesen werden, dass die Gestalt des Trägerkörpers auch jede andere Form bzw. Topographie des zu behandelnden Defekts angepasst werden kann.

15 Um die Bedingungen für das Knorpelwachstum zu verbessern, ist es weiters von besonderem Vorteil, und stellt eine besonders bevorzugte Ausführungsvariante der Erfindung dar, wenn jedenfalls der mit der (Knorpel-)Zellensuspension zu tränkenden bzw. getränkte Bereich des Implantatkörpers zumindest teilweise demineralisiert ist, wie dem Anspruch 7 zu entnehmen, wobei insbesondere im Falle von Spitzkonus-Infiltrierkanälen
20 der Vorteil der gradientenartig in die Tiefe abnehmenden Demineralisierung gegeben ist.

Was das einen weiteren wesentlichen Gegenstand der Erfindung bildende Verfahren zur Herstellung des wie oben in seiner Grundkonzeption und in verschiedenen Ausführungsvarianten beschriebenen Implantates bevorzugte Verfahren zur Herstellung des Implantates betrifft, so ist dasselbe gemäß Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, dass in
25 den Trägerkörper (1) von zumindest von einem Teilbereich seiner Oberfläche ausgehend, beispielsweise mittels mechanischen Bohrens, Laserstrahl oder Druck-Wasserstrahl Infiltrationskanäle eingebracht bzw. eingetieft werden, wonach der Trägerkörper (1) zumindest mit diesem Teilbereich in die gezüchtete Knorpelzellen enthaltende Suspension eingebracht bzw. eingetaucht wird

30 Die Infiltrier-Kanäle begünstigen das Eindringen der Suspension in die zellige Poren- bzw. Schwammstruktur des Trägerkörpers und gewährleisten eine vollständige Tränkung im jeweils dafür vorgesehenen Teilbereich des Implantatkörpers.

Das Einbringen der Zellen-Suspension kann bevorzugter Weise zusätzlich dadurch unterstützt werden, dass nach dem Eintauchen des Trägerkörpers mit den Infiltrier-Kanälen
35 in die Zellen-Suspension an den Trägerkörper Unterdruck bzw. ein Vakuum angelegt wird, wie ebenfalls im Anspruch 8 geoffenbart.

Vorteilhaft wird - siehe dazu den Anspruch 9 - zumindest der zu tränkende Bereich des Trägerkörpers vor dem Tränken einem Reinigungs- und/oder

Demineralisierungsprozess unterzogen. Mittels des Reinigungsprozesses werden Markbestandteile, wie Fette, verschiedene sonstige Zellen, Bindegewebe, Gefäße od.dgl., entfernt, wodurch die Anzahl der Poren und Hohlräume vermehrt wird, in welchen sich z.B. unter Zusatz entsprechender Nährmedien die mit der Zellen-Suspension eingebrachten Zellen, insbesondere Knorpelzellen, ansiedeln können.

Außerdem ist der Vorteil gegeben, dass mittels der Demineralisierung die mechanischen Eigenschaften des Trägers „knorpelähnlicher“ werden und sich damit auch die Bedingungen für das Knorpelzellwachstum verbessern.

Um die Demineralisierung vorzunehmen, wird gemäß einer vorteilhaften Variante des Anspruchs 9 zumindest der zu tränkende Bereich des Trägerkörpers in ein Demineralisierungs-Medium, wie beispielsweise Salzsäure, insbesondere in einer Konzentration von um die 0,5 Mol/L, eingebracht bzw. eingetaucht, worauf bevorzugterweise an den Trägerkörper Unterdruck bzw. ein Vakuum angelegt wird, wodurch ein besonders komplettes Tränken desselben mit der Zellen-Suspension sichergestellt ist. Danach werden das Demineralisierungs-Medium und die darin enthaltenen, aus dem Knochen herausgelösten Salze durch Spülen entfernt.

Um die Haftung im Trägerkörper bzw. das Wachstum der jeweiligen Zellen, insbesondere Knorpelzellen, zu begünstigen, kann erfindungsgemäß der zu tränkende Bereich des Trägerkörpers mit einem Nährmedium, beispielsweise mit Hyaluronsäure oder Kollagen, imprägniert werden, wie im Anspruch 10 geoffenbart. Dabei kann die Imprägnierung vor der Tränkung des Trägerkörpers mit der (Knorpel-)Zellen-Suspension erfolgen.

Es kann alternativ vorgesehen sein, das Tränken des Trägerkörpers mit einem Gemisch aus einer Zellen- bzw. Knorpelzellen-Suspension und einem die Bildung und Vermehrung der Zellen begünstigendem Medium, wie beispielsweise Hyaluronsäure oder Kollagen, gleichzeitig vorzunehmen.

Die Verwendung eines erfindungsgemäßen bzw. erfindungsgemäß hergestellten Implantates bzw. Implantates bzw. Implantatkörpers gemäß Anspruch 11 bildet einen weiteren wesentlichen Gegenstand der Erfindung.

Bevorzugt ist dabei - eine Anordnung der Infiltrier-Kanäle gemäß Anspruch 12.

In der die Erfindung erläuternden Zeichnung ist ein erfindungsgemäßes Implantat schematisch dargestellt. Dieses basiert auf einem Trägerkörper 1, der im gezeigten Fall aus spongiösen Knochen menschlicher oder tierischer Herkunft besteht. Der Trägerkörper weist hier Zylinder-Gestalt auf, wobei die End- bzw. Deckfläche 2 dieses zylinderförmigen Trägerkörpers 1 konvex gewölbt ausgebildet ist. Von dieser konvexen Endfläche 2 erstrecken sich - hier parallel zueinander ausgerichtete, voneinander jeweils um mehr als ihre Durchmesser-Dimension beabstandete Infiltrier-Kanäle 3 in Richtung zum Inneren des Trägerkörpers 1 hin, die, von der konvexen Deckfläche 2 des Trägerkörpers 1 ausgehend,

sich in Richtung zum Trägerkörper-Inneren hin spitzkonusartig verjüngen. Der Mittendurchmesser der Kanäle 3 kann zwischen etwa 300 und 500 µm betragen, der Abstand der Kanäle 3 voneinander beträgt beispielsweise etwa 1 bis 3 mm. Die Tiefe der Kanäle 3 ist so gewählt, dass am Implantationsort eine jeweils gewünschte Knorpeldicke entsteht.

5 Die Herstellung der Kanäle 3 kann mittels eines mechanischen Bohrers erfolgen, aber auch mittels Laserstrahl- bzw. Wasserstrahlbohrens.

Nach dem Herstellen der Infiltrier-Kanäle erfolgt eine Reinigung und Demineralisierung des aus einem spongiösen Knochenmaterial bestehenden Trägerkörpers, insbesondere mit Salzsäure, 0,5 mol/l.

10 Die Reinigung erfolgt mittels einer Serie von Bädern, bevorzugt in Fettentzugslösungen, wodurch Fette, verschiedene Zellen, Bindegewebe und Gefäße aus dem Knochenmaterial entfernt werden, sodass zusätzliche Hohlräume für die Besiedelung durch die zu infiltrierenden (Knorpel-)Zellen entstehen.

Für diese Demineralisierung wird der Trägerkörper 1 mit seinem die Kanäle 3 aufweisenden Endbereich in ein Bad mit Salzsäure eingebracht, und es wird an den Trägerkörper 1 Vakuum angelegt, wodurch das Eindringen der Salzsäure-Lösung in den die Zell-, Poren- bzw. Schwammstruktur des Trägerkörpers unterstützt wird. Sowohl das Vakuum als auch die Dauer der Demineralisierung werden so gewählt, dass eine optimale, knorpelähnliche Konsistenz des Knochens erzielt wird.

20 Anschließend kann der so vorbehandelte Trägerkörper 1 mit einem die Bildung von Knorpelzellen begünstigenden Nährmedium, beispielsweise mit Hyaluronsäure oder Kollagen, imprägniert werden.

Nach dieser Vorbehandlung erfolgt ein Tränken des Trägerkörpers 1 mit der (Knorpel-)Zellen-Suspension. Hierfür wird jener Bereich des Trägerkörpers, in welchem die Bildung von Knorpelgewebe erfolgen soll, in eine an sich übliche Knorpelzellen-Suspension eingetaucht, welche vorher durch Biopsie entnommene Knorpelzellen enthält. Bei Einsatz entsprechender Nährmedien können auch mesenchymale Stammzellen, beispielsweise aus dem Knochenmark oder aus Nabelschnurblut, verwendet werden.

25 Durch Anwenden von Unterdruck bzw. Vakuum wird das Eindringen der Zellen-Suspension entlang der Infiltrier-Kanäle in die Trabekel-Zwischenräume gewährleistet. Alternativ kann auch gleich die Zellen-Suspension mit dem jeweils gewählten Nährmedium vermischt werden und das Gemisch kann, unterstützt durch Vakuum in den Trägerkörper eingebracht werden.

30 Anschließend wird das Aufsaugen der Suspension in die Schwammstruktur des Trägerkörpers und dem Anhaften an den Oberflächen der Poren abgewartet. Durch das Nährmedium wird in der Folge eine weitere Ausbreitung der Zellen sichergestellt bzw. die Bildung und Vermehrung der Knorpel-Grundsubstanz angeregt. Sobald der gewünschte

Abschnitt des Trägerkörpers mit Knorpelgewebe ausgefüllt ist, ist die Präparation abgeschlossen.

Im Zuge der Besiedelung kann durch Beifügung von Collagenagen bzw. sonstigen lytischen Enzymen die Trabekelstruktur schrittweise aufgelöst werden, sodass letztlich Raum
5 für einen vollständigen Ersatz des Trägerkörpers durch die von den Zellen gebildete Knorpelmatrix geschaffen wird.

Das derart erhaltene Implantat kann in der Folge in einem defekten Gelenksbereich implantiert werden, wobei zunächst in den für den Einsatz des Implantates vorgesehenen Knochen zylinderförmige Ausnehmungen eingearbeitet werden, in welche ein
10 entsprechender Implantat-Körper mit Passsitz eingesetzt wird. Durch entsprechende Dimensionierung des Trägerkörper-Zylinders im Knochen (etwa 0,5 bis 1 mm geringerer Durchmesser) wird ein Passsitz mit dem knöchernen Anteil des Implantats hergestellt. Der knorpelige Anteil des Implantats wird letztlich genau auf das Gelenksniveau eingebracht.

Zusammenfassend sei der Vorteil der vorliegenden Erfindung nochmals
15 herausgestrichen:

Ein wesentlicher Aspekt der Erfindung liegt darin, dass durch das neue Verfahren erstmals ein autologer Knorpel für Transplantationszwecke hergestellt werden kann, der praktisch fast vollständig dem natürlichen entspricht. Wesentlich dabei ist, dass das Transplantat schon beim Einbau möglichst die selbe Form hat wie der natürliche
20 Gelenksbelag. In der Natur ist der Knorpel mit dem darunterliegenden Knochen fest verbunden bzw. verzahnt. Eine ähnliche Verzahnung gelingt mittels der neuen Methode. Es wird ein Transplantat erhalten, das bereits beim Einbau ein natürliches Verhältnis zwischen Knochen-Knorpel-Anteil aufweist. Das neue Im- bzw. Transplantat ist an der Gelenksoberfläche knorpelig weich und geht in die Tiefe fließend in knochenhartes Material
25 über - wie dies in der natürlichen Umgebung der Fall ist. Dieser fließende Übergang kann durch den unterschiedlich starken Grad der Demineralisierung erzielt werden und der wieder durch das unterschiedlich starke Angreifen der Salzsäure. Dies, ebenso wie das unterschiedlich starke Eindringen der Zellsuspension, wird durch die beschriebene Verjüngung der Bohrkanäle erreicht.

Patentansprüche:

1. Implantat bzw. Implantatkörper für die Regeneration von Gelenksdefekten im menschlichen oder tierischen Körper, welches bzw. welcher mit einem Trägerkörper (1) aus einem körpervertäglichen, Poren- bzw. Schwammstruktur aufweisenden Material, insbesondere aus einem spongiösen Knochen menschlicher oder tierischer Herkunft, gebildet ist und zumindest teilweise mit einer Suspension von Gewebezellen tränkbar bzw. getränkt ist, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat bzw. der Implantatkörper mit einem Trägerkörper (1) mit einem zumindest von einem Teilbereich seiner Oberfläche (2) ausgehenden, innerhalb desselben endenden Kanälen (3) für die Infiltration der jeweils für die Regeneration vorgesehenen Gewebs-Zellsuspension versehen ist.
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Trägerkörper mit einer Knorpel(gewebs)-Zellen-Suspension getränkt ist.
3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Infiltrier-Kanäle (3) hohl-zylindrische Form und einen Durchmesser im Bereich von 300 bis 500 μm aufweisen, oder aber bevorzugter Weise von der Oberfläche (2) des Trägerkörpers (1) ausgehend, in Richtung zum Trägerkörper-Inneren hin sich verjüngende, spitz-konus- bzw. spitz-kegel- bzw. spitz-kegelstumpf-artige Form und jeweils mittig einen Durchmesser (dm) von 200 bis 500 μm aufweisen.
4. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Tiefe der Infiltrier-Kanäle (3) das 3- bis 10-Fache, insbesondere das 5- bis 10-Fache, ihres Durchmessers, bzw. Mitten-Durchmessers (dm) beträgt.
5. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Trägerkörper (1) Zylinder-Form aufweist, wobei zumindest von dessen Grund- und/oder Deckfläche (2) die Infiltrier-Kanäle (3) ausgehen.
6. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass jene Grund- bzw. Deckfläche (2) des zylinderförmigen Trägerkörpers (1), von welcher die Infiltrier-Kanäle (3) ausgehen, konvex gekrümmt ausgebildet ist.
7. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der mit der Knorpelzellen-Suspension getränkte Bereich des Trägerkörpers (1) - für den Fall, dass er aus Knochenmaterial gebildet ist - zumindest teilweise demineralisiert ist.

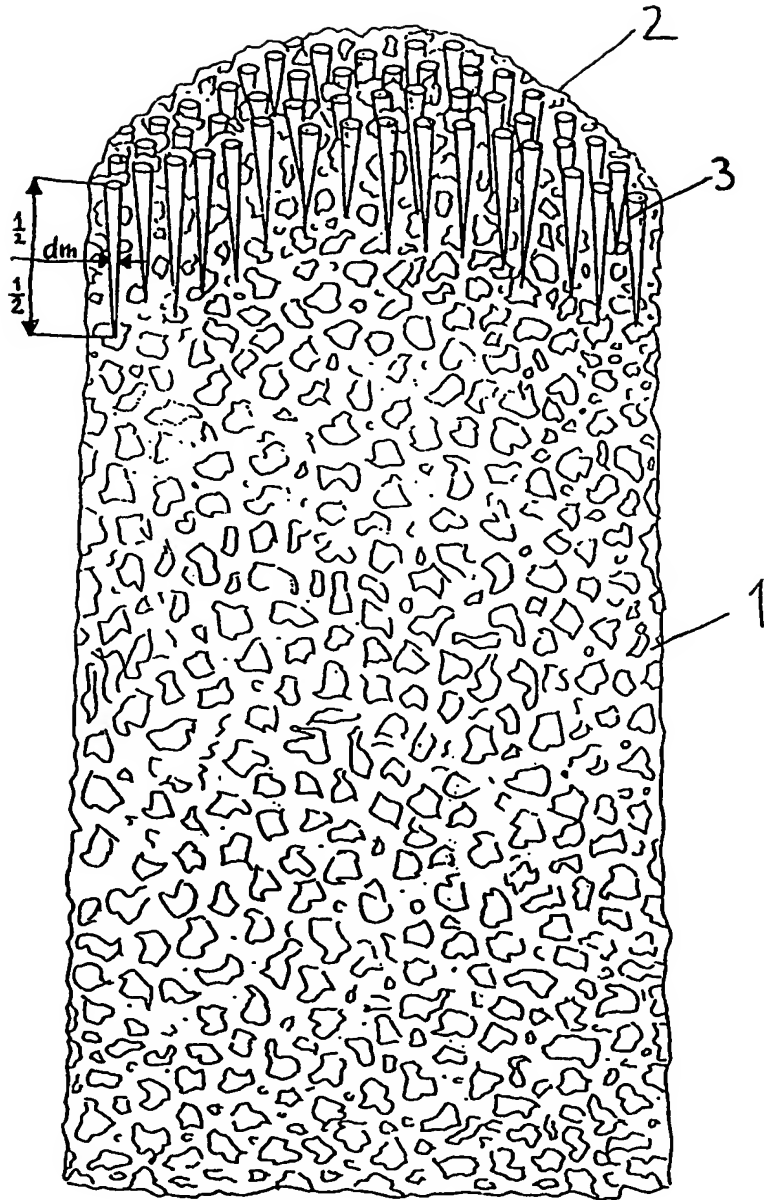
8. Verfahren zur Herstellung eines mit gezüchteten Knorpelzellen zumindest teilweise getränkten Implantates bzw. Implantatkörpers für die Regeneration von Gelenksdefekten im menschlichen oder tierischen Körper nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass in den Trägerkörper (1) von zumindest von einem Teilbereich seiner Oberfläche ausgehend, beispielsweise mittels mechanischen Bohrens, Laserstrahl oder Druck-Wasserstrahl Infiltrationskanäle (3) eingebracht bzw. eingetieft werden, wonach der Trägerkörper (1) zumindest mit diesem Teilbereich in die jeweils auszusiedelnde Zellen, vorzugsweise gezüchtete Knorpelzellen, enthaltende Suspension eingebracht bzw. eingetaucht wird, wobei es bevorzugt ist, wenn der Trägerkörper (1) nach dem Einbringen in die Knorpelzellen-Suspension mit einem unterhalb des Umgebungsdruckes liegenden Druck bzw. mit Vakuum beaufschlagt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest der mit der Zellen- bzw. Knorpelzellen-Suspension zu tränkende Bereich des Trägerkörpers (1) vor dem Tränken einem Reinigungs- und/oder Demineralisierungs-Prozess unterzogen wird, wobei es bevorzugt ist, so vorzugehen, dass zumindest der zu tränkende Bereich des Trägerkörpers (1) in ein säure-hältiges Demineralisierungs-Medium, insbesondere 0,5N Salzsäure, eingebracht wird und mit einem unterhalb des Umgebungsdrucks liegenden Druck bzw. mit Vakuum beaufschlagt wird, wonach das Demineralisierungs-Medium und die sich dann darin befindlichen, durch die Demineralisierung aus dem Trägerkörpermaterial herausgelösten Salze durch Spülen entfernt werden.
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest der zu tränkende Bereich des Trägerkörpers (1) vor dem Tränken mit der Zellen- bzw. Knorpelzellen-Suspension mit einem die Bildung der Zellen bzw. Knorpelzellen begünstigenden Nährmedium, beispielsweise Hyaluronsäure oder Kollagen, imprägniert wird, oder dass das Tränken des Trägerkörpers mit einem Gemisch aus einer Zellen- bzw. Knorpelzellen-Suspension und aus einem die Bildung der Zellen bzw. Knorpelzellen begünstigenden Medium, beispielsweise Hyaluronsäure oder Kollagen, erfolgt.
11. Verwendung eines gezüchtete Zellen, vorzugsweise Knorpelzellen beinhaltenden Implantates gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 bzw. ein derartiges gemäß einem der Ansprüche 8 bis 10 hergestelltes Implantat für die Regeneration von Gelenksdefekten im menschlichen oder tierischen Körper, wobei im zu

implantierenden Bereich des das Gelenk bildenden Knochens wenigstens eine Ausnehmung, Vertiefung od. dgl. hergestellt und das Implantat (1) bzw. dessen Implantatkörper, vorzugsweise mit Passsitz, in die genannte Ausnehmung, Vertiefung od. dgl. eingesetzt wird.

5

12. Verwendung eines Implantates bzw. Implantatkörpers für den in Anspruch 11 genannten Zweck, wobei in dem für die Implantation vorgesehenen Bereich eines Knochens, vorzugsweise mosaikartig, mehrere Ausnehmungen, Vertiefungen od. dgl., angeordnet sind, in welche jeweils ein Implantat bzw. Implantatkörper gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 bzw. einem der Ansprüche 8 bis 10 eingesetzt, vorzugsweise eingepasst, wird bzw. ist.

10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 03/00362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L31/14 A61L27/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 187 329 B1 (ATHANASIOU KYRIACOS A ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13) column 1, line 12 - line 22 column 4, line 12 - column 5, line 5 column 8, line 52 - line 65 -----	1-12
A	US 4 553 272 A (MEARS DANA C) 19 November 1985 (1985-11-19) cited in the application column 2, line 15 - line 55 column 3, line 46 - line 54 column 5, line 41 - line 53 figure 2 -----	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 April 2004

Date of mailing of the international search report

21/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menidjel, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 03/00362

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6187329	B1	13-02-2001	AU WO	2091699 A 9932166 A2
				12-07-1999 01-07-1999
US 4553272	A	19-11-1985	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 03/00362

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L31/14 A61L27/56

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61L A61F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 6 187 329 B1 (ATHANASIOU KYRIACOS A ET AL) 13. Februar 2001 (2001-02-13) Spalte 1, Zeile 12 - Zeile 22 Spalte 4, Zeile 12 - Spalte 5, Zeile 5 Spalte 8, Zeile 52 - Zeile 65 ---	1-12
A	US 4 553 272 A (MEARS DANA C) 19. November 1985 (1985-11-19) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 15 - Zeile 55 Spalte 3, Zeile 46 - Zeile 54 Spalte 5, Zeile 41 - Zeile 53 Abbildung 2 -----	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

6. April 2004

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

21/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menidjel, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 03/00362

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6187329	B1	13-02-2001	AU WO	2091699 A 9932166 A2	12-07-1999 01-07-1999
US 4553272	A	19-11-1985	KEINE		